

## Experiencia argentina con pacientes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana en lista de espera para trasplante hepático: Análisis preliminar

Alejandra Villamil,<sup>1</sup> Liliana Bisignano,<sup>2</sup> Federico Orozco,<sup>1</sup> Juan Carlos Bandi,<sup>1</sup> Laura Barcán,<sup>1</sup> Lucas Mc Cormack,<sup>3</sup> Gabriel Gondolesi,<sup>4</sup> Eduardo de Santibañes,<sup>1</sup> Adrián Gadano<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires,

<sup>2</sup> Dirección Científico-Técnica del INCUCAI,

<sup>3</sup> Hospital Alemán,

<sup>4</sup> Fundación Favaloro.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2013;43:113-120

### Resumen

Previamente, la seropositividad para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) era una contraindicación absoluta del trasplante. Sin embargo, reportes de la época posterior al tratamiento antirretroviral altamente activo (HAART) demostraron que los resultados no se diferenciarían de la población HIV negativa. **Objetivo.** Evaluar la experiencia en Argentina con pacientes HIV positivos incluidos en lista para trasplante hepático. **Pacientes y métodos.** Se incluyeron 52 pacientes HIV positivos ingresados en lista del 12 de julio de 2005 al 31 de marzo de 2010. Los resultados se compararon con 462 pacientes HIV negativos incluidos en lista durante el mismo período. Los datos se obtuvieron del SINTRA y centros intervinientes. **Resultados.** La etiología de hepatopatía en el grupo HIV positivo fue: hepatitis C en 40 pacientes, hepatitis B en 3, hepatitis fulminante en 3, alcohol en 2, retrasplante en 2 y otras en 2. El MELD promedio del grupo HIV positivo al ingreso en la lista fue 16,15 (menor de 19 en 40 pacientes, mayor de 19 en 8 y emergencia en 3) y el del grupo HIV negativo fue 16,64 (NS). La evolución en lista de espera para los pacientes HIV positivos y negativos fue respectivamente: muerte en lista 14 pacientes (27%) vs 61 (18,7%) ( $P < 0,05$ ), trasplante con donante cadavérico 10 (13%) vs 95 (29,4%) ( $P < 0,01$ ), trasplante con donante vivo 0 (0%) vs 5 (1,1%) (NS), tiempo medio desde el ingreso en lista a la muerte  $270,70 \pm 298,11$  días vs  $267,29 \pm 266,53$  días (NS), tiempo medio en la lista hasta el trasplante  $70,26 \pm 74,05$  vs  $261 \pm 187,6$  días ( $P < 0,01$ ),

MELD medio al fallecimiento 12,54 (13 casos menor de 15, 1 mayor de 19) vs  $19,6 \pm 9,7$  ( $P < 0,05$ ), y MELD medio al momento del trasplante 24,33 vs  $24,1 \pm 7,6$  (NS). **Conclusión.** Los resultados del trasplante en pacientes HIV positivos son buenos. Sin embargo, presentan muy alta mortalidad en lista de espera que no correlaciona con su gravedad medida por el score de MELD. Quienes acceden al trasplante lo hacen rápidamente en el contexto de una descompensación, por hepatitis fulminante o por retrasplante.

**Palabras claves.** Trasplante hepático, HIV, lista de espera.

### The Argentine experience with human immune deficiency virus positive patients in the waiting list for liver transplantation: Preliminary analysis

#### Summary

After the introduction of high active antiretroviral therapy (HAART), the human immunodeficiency virus (HIV) was no longer considered a contraindication for transplantation. Yet, liver disease in this population is characterized by an accelerated course that may impact on the waiting list. **Objective.** To evaluate the experience in Argentina with HIV positive patients listed for liver transplantation. **Patients and methods.** We analyzed 52 HIV positive patients listed between July 2005 and March 2010 (Group HIV positive). Results were compared with 462 HIV negative patients included during the same period (Group HIV negative). Data were obtained from INCUCAI, the Argentinian procurement organism and from the Transplantation Centers. **Results.** The etiology of liver disease in the Group HIV positive was hepatitis C 40, HBV 3, fulminant hepatitis 3, alcohol 2,

**Correspondencia:** Alejandra Villamil  
Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450, (1181). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
E-mail: alejandra.villamil@hospitalitaliano.org.ar

*retasplante 2 and others 2. The mean MELD at the time of listing was 16.15 (lower than 19 in 40 cases, higher than 19 in 8, emergency in 3) in the group HIV positive and 16.64 in the group HIV negative (NS). The outcome in the waiting list for HIV positive and negative patients respectively was: death 14 (27%) vs 61 (18.7%) ( $P < 0.05$ ), cadaveric donor transplant 10 (13%) vs 95 (29.4%) ( $P < 0.001$ ), living donor transplant 0 (0%) vs 5 (1.1%) (NS), mean time from listing to death 270.70 298.11 days vs 267.29 266.53 days (NS), mean time from listing to transplant 70.26 74.05 vs 261 187.6 days ( $P < 0.01$ ), mean MELD at the time of death 12.54 (13 cases lower than 15, 1 higher than 19) vs 19.6 9.7 ( $P < 0.05$ ), mean MELD at the time of transplantation 24.33 vs 24.1 7.6 (NS). **Conclusion.** HIV positive patients have high mortality in the waiting list and low access to liver transplantation. MELD score underscores the severity of liver disease in this population when compared to HIV negative patients.*

**Key words.** Liver transplantation, HIV, waiting list.

Hasta hace algunos años los pacientes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) habían sido excluidos de la posibilidad de acceder a un trasplante hepático. Dicha contraindicación tenía su fundamento en el hecho de que el trasplante en dichos pacientes se caracterizaba por una rápida evolución de la enfermedad por HIV en la era previa al tratamiento antirretroviral altamente activo (HAART),<sup>1-3</sup> reforzando la teoría de que la inmunosupresión post-trasplante exacerbaría su estado previo de inmunocompromiso. A partir del advenimiento del HAART en 1997, la situación de estos pacientes se modificó sustancialmente. Ello se vio reflejado en una dramática caída de la mortalidad global por infecciones oportunistas y tumores vinculados al HIV,<sup>4,5</sup> lo que se acompañó de un aumento creciente de la mortalidad directamente vinculada al desarrollo de enfermedad hepática terminal, fundamentalmente secundaria a las coinfecciones con el virus de las hepatitis C (HCV) y B (HBV), hasta el punto en que las mismas se convirtieron en la principal causa de muerte en estos enfermos.<sup>6,9</sup>

En función de ello, un creciente número de pacientes HIV positivos con enfermedad hepática terminal fue considerado candidato a ser trasplantado en la era HAART. Informes promisorios respecto a los resultados post-trasplante en el corto y mediano plazo fueron reportados por grupos de Miami, Pittsburg, San Francisco y París, quienes observaron una sobrevida media post-trasplante de 79% a 94% al año, de hecho no muy diferentes a la de

los pacientes trasplantados HIV negativos,<sup>11-15</sup> a pesar de que existe una particular preocupación sobre el papel de la recurrencia del HCV en el pronóstico a largo plazo de los pacientes coinfectados con HIV y HCV.<sup>16-18</sup>

Por otro lado, diversos autores han enfatizado el hecho de que el paciente HIV positivo ha demostrado tener una menor sobrevida que el paciente negativo luego de la primera descompensación de su cirrosis.<sup>19,20</sup> Ello tendría un impacto en su sobrevida en la lista de espera.<sup>21</sup>

De igual manera, existe evidencia de que la gravedad de estos pacientes, y por ende su riesgo de muerte, no se vería reflejada adecuadamente por el *score* de MELD en el cual se basa actualmente la distribución de órganos en la Argentina.<sup>22</sup>

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar retrospectivamente cuál ha sido la experiencia en Argentina con pacientes HIV positivos incluidos en lista de espera para trasplante hepático.

## Pacientes y métodos

Se incluyeron 52 pacientes adultos HIV positivos ingresados en lista de espera para trasplante hepático entre el 12 de julio de 2005 y el 31 marzo de 2010 (Grupo HIV positivo). Los centros donde se incluyeron estos pacientes fueron el Hospital Italiano de Buenos Aires, la Fundación Favaloro, el Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, el Hospital Universitario Austral y el Hospital Italiano de Mendoza.

Todos los pacientes incluidos habían presentado al menos un episodio de descompensación de su enfermedad hepática, presentaban un *score* de *Child Pugh* mínimo de 7 y, en el caso de presentar un hepatocarcinoma, tenían como límite máximo un nódulo menor de 5 cm o hasta 3 nódulos menores de 3 cm sin evidencias de invasión vascular ni metástasis a distancia (criterios de Milán).<sup>23</sup> Adicionalmente cumplían con los criterios considerados para su inclusión en lista basados en el Consenso Argentino para Trasplante de Pacientes HIV positivos (2004 y modificación 2008):<sup>20</sup> 1) carga viral del HIV menor de 50 copias/ml por 6 meses o eventualmente, en aquellos pacientes que por la severidad de su enfermedad hepática presentaban intolerancia al HAART, carga viral detectable con una respuesta satisfactoria predecible a un esquema HAART en el post-trasplante; 2) recuento de CD4 mayor de 100 células/mm<sup>3</sup> por los últimos 6 meses o mayor de 200 células/mm<sup>3</sup> en el caso de presentar el antecedente de haber padecido tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis* o candidiasis esofágica; 3) evaluación

psicosocial favorable, con especial énfasis en la abstinencia en el caso de abuso de sustancias y/o alcohol y la posibilidad de adherencia a los tratamientos indicados; 4) ausencia de antecedente de enfermedades oportunistas (con excepción de neumonía por *Pneumocystis*, candidiasis esofágica por *Candida* sensible y tuberculosis cuyo episodio haya ocurrido más de 6 meses antes) o de cualquier neoplasia (con excepción del sarcoma de Kaposi cutáneo, el cáncer anogenital *in situ*, el cáncer basal o escamoso de piel adecuadamente tratado, los tumores sólidos tratados y libres de enfermedad a 5 años o el hepatocarcinoma que cumpla con los criterios de transplantabilidad; 5) posibilidad de recibir profilaxis post-trasplante contra citomegalovirus, herpes simple, *Pneumocystis* y hongos; 6) ausencia de síndrome *wasting*.

Los resultados se compararon con 462 pacientes HIV negativos mayores de 18 años ingresados a la lista de espera en el Hospital Italiano de Buenos Aires en el mismo período (grupo HIV negativo).

Todos los datos se obtuvieron a partir de la información suministrada por el INCUCAI, organismo coordinador, normatizador y fiscalizador de las actividades de procuración y trasplante de órganos y tejidos en la República Argentina, mediante la utilización del Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA), sistema informático de avanzada, cuyo desarrollo e implementación total tuvo lugar en el año 2005. Los datos demográficos y clínicos de cada paciente en lista de espera fueron registrados en dicha base a través de formularios específicos enviados periódicamente por los centros de trasplante al INCUCAI a fin de mantener la ubicación de cada paciente dentro de la lista de espera.

Dado que desde julio de 2005 la distribución de órganos en la Argentina se basa en la categorización a través del *score* de MELD, en todos los pacientes se calculó dicho *score* tomando en consideración la bilirrubina sérica, el RIN (razón internacional normatizada de la protrombina) y la creatinina sérica. El *score* de MELD se calculó mediante una consulta electrónica (*MELD United Network for Organ Sharing Modification*), disponible en <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel6.html>. Se estableció una creatinina sérica de 4 mg/dl para aquellos pacientes que se encontraban recibiendo diálisis pre-trasplante. A todo paciente portador de un hepatocarcinoma incluido dentro de los criterios de transplantabilidad de Milán se le adjudicaron 22 puntos de

priorización dentro de la lista de espera.

En los pacientes incluidos se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, etiología de la enfermedad hepática, lugar de origen, destino en lista de espera (trasplante o muerte), tiempo en lista hasta la muerte o el trasplante, MELD al ingreso y al momento de exclusión de la lista. Las exclusiones de la lista por progresión de enfermedad o muerte se evaluaron conjuntamente como muerte en lista. **Análisis Estadístico.** Los datos se presentan como media (rango), mediana o rango intercuartilo (IQR). Se realizó la comparación de variables cuantitativas mediante el *test* de *t Student* o el U de Mann-Whitney para variables continuas. Para variables cualitativas se utilizó el *test* de  $\chi^2$ . La probabilidad actuarial de sobrevida y *drop out* se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier y fueron comparadas a través del *test* de Mantel-Cox. Un valor de  $P < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

## Resultados

En el grupo HIV positivo 35 pacientes eran hombres (67%) y 17 mujeres (33%), mientras que en el grupo HIV negativo 256 pacientes eran hombres (55,4%) y 206 mujeres (44,6 %). Con respecto a la edad, en el grupo HIV positivo la media fue  $44,2 \pm 10$  años (mediana 40,7 años), comprendida entre los 36 y 56 años en la mayoría de los pacientes [18 a 36 años 8 (15,6%), 36 a 56 años 36 (70,5%), 56 a 65 años 3 (5,8%), mayor de 65 años 4 (7,8%)], mientras que en el grupo HIV negativo dicha media fue  $56,1 \pm 12,5$  años [18 a 39 años 78 (17%), 39 a 59 años 208 (45%), 59 a 69 años 143 (31%), mayor de 70 años 33 (7%)]. La etiología de la enfermedad hepática en el grupo HIV positivo fue HCV en 40 pacientes (76%); HBV en 3 (5,8%), hepatitis fulminante en 3 (5,8%), alcohol en 2 (4%), retrasplante en 2 (4%) y otras en 2 (4%). La etiología en el grupo HIV negativo fue HCV en 124 (27%); alcohol en 83 (18%), hepatitis autoinmune en 60 (13%), hepatitis fulminante en 37 (8%), cirrosis biliar primaria en 23 (5%), colangitis esclerosante primaria en 18 (4%) y otras en 117 (25%). El *score* de MELD promedio al momento de ingresar en lista fue 16,15 (menor de 19 en 40 casos, mayor de 19 en 8, emergencia en 3) en el grupo HIV positivo y 16,64 (menor de 19 en 291 casos, mayor de 19 en 152, emergencia en 18) en el grupo HIV negativo (NS). La evolución en la lista de espera para los pacientes HIV positivos y negativos fue respectivamente: muerte en lista 14 pacientes

**Tabla 1.** Características de los pacientes al momento del ingreso en lista, trasplante o muerte (muerte en lista o exclusión por progresión de la enfermedad).

	Grupo HIV positivo n=52	Grupo HIV negativo n=462
Género (hombre/mujer)	35 (67%) / 17 (33%)	256 (5,4%) / 206 (44,6%)
Edad media (años)	44,2±10	56,1±12,5
Etiología de hepatopatía	40 (76%)	124 (27%)
Hepatitis C	2 (4%)	83 (18%)
Alcohol	3 (5,8%)	37 (8%)
Fulminante		
MELD al ingresar en lista de espera	16,15	16,64
Destino en lista de espera	10 (13%)	95 (29,4%)
Trasplante	14 (27%)	61 (18,7%)
Muerte		
MELD al momento del trasplante (media)	24,33±5,7	24,1±7,6
MELD al momento de muerte (media)	12,54±6,8	19,6±9,7
Tiempo 1/2 al trasplante	70,26±74,05 días	261±187,6 días
Tiempo 1/2 a muerte	270,70±298,11 días	267,29±266,53 días

(27%) vs 61 (18,7%) ( $P < 0,05$ ), trasplante con donante cadavérico 10 (13%) vs 95 (29,4%) ( $P < 0,01$ ), trasplante con donante vivo 0 (0%) vs 5 (1,1%) (NS), pérdida de seguimiento 2 (4%) vs 31 (6,7%), tiempo medio desde el ingreso en lista a la muerte 270,70±298,11 días vs 267,29±266,53 días (NS), tiempo medio en lista hasta el trasplante 70,26±74,05 días vs 261±187,6 días ( $P < 0,01$ ), MELD medio al momento del fallecimiento fue 12,54±6,8 (menor de 15 en 13 casos, mayor de 19 en 1) vs 19,6±9,7 (menor de 15 en 36 casos, mayor de 19 en 296) ( $P < 0,001$ ), MELD medio al momento del trasplante 24,33±5,7 vs 24,1±7,6 (NS) (Tabla 1).

## Discusión

Tras el advenimiento del HAART la seropositividad para el HIV dejó de ser una contraindicación para el trasplante de órganos, dado el impacto que dicho tratamiento tuvo en la mortalidad global de estos enfermos a través de la reconstitución inmunológica y el consiguiente control del desarrollo de infecciones oportunistas y tumores.<sup>3-5</sup> De igual manera, gracias a un mayor conocimiento de la patogénesis del HIV y las modificaciones inmunológicas vinculadas a la enfermedad y su tratamiento, las drogas inmunosupresoras dejaron de constituir una contraindicación en estos pacientes. De hecho, se están evaluando agentes inmunosupresores dirigidos contra los sitios de reservorio del HIV y en otros casos se está considerando incluso su potencial terapéutico asociado al tratamiento antirretroviral, debido a sus propiedades antivirales específicas. Tal es el caso de la ciclosporina,<sup>25</sup> el micofenolato<sup>26,27</sup>

y en el momento actual los inhibidores de la TOR, con experiencias de gran interés en pacientes trasplantados e inmunosuprimidos con monoterapia con rapamicina.<sup>28,29</sup>

Estos cambios se acompañaron de un aumento creciente de la morbi-mortalidad directamente vinculada al desarrollo de enfermedad hepática terminal, a partir de la elevada frecuencia de coinfección con HCV y HBV, y la hepatopatía alcohólica y la hepatotoxicidad fundamentalmente secundaria a antirretrovirales en menor medida,<sup>30-32</sup> con el consecuente incremento de los pacientes seropositivos con necesidad de acceder a un trasplante hepático. Ello trajo aparejado un importante número de publicaciones que coincidieron en señalar que la sobrevida a 1 y 3 años post-procedimiento no diferiría mayormente de la de los pacientes HIV negativos. Ante tal evidencia, O'Grady y col en las guías de trasplante hepático en pacientes HIV positivos publicadas en el año 2005 afirman que "en función del pronóstico de la infección por HIV en los últimos años y de los resultados observados, los pacientes HIV positivos deben ser considerados para trasplante en cuanto dicho procedimiento sea necesario".<sup>33</sup> Para optimizar los resultados se ha enfatizado la necesidad de que los pacientes a considerar para trasplante cumplan con una serie de criterios generales y específicos desde el punto de vista virológico, inmunológico y psicosocial. Dichos criterios se encuentran extensamente desarrollados en las Guías de GESIDA recientemente actualizadas,<sup>34,35</sup> y a nivel local en las conclusiones de la Reunión Argentina de Consenso.<sup>24</sup> En la Argentina la Primera Reunión de Consenso de Trasplante de Órganos en Pacientes con VIH tuvo lugar el 2 de diciembre de 2004 en Buenos Ai-



res, convocada por la Sociedad Argentina de Trasplantes (SAT). En ella se concluyó que el estado HIV positivo no debía ser considerado una contraindicación para recibir un trasplante de órgano sólido, motivo por el cual, en base a los datos disponibles, se aceptó incluir a pacientes HIV positivos en la lista de espera para trasplante renal y hepático, no habiendo al momento datos suficientes para incluirlos en la lista para órganos intratorácicos. Dichas conclusiones fueron ratificadas en 2008 en forma conjunta por la SAT y la Sociedad Argentina de Infectología con la producción de un documento recientemente publicado donde quedan establecidos los criterios de transplantabilidad en estos enfermos.<sup>24</sup> Antes de estos consensos, un solo paciente seropositivo había sido ingresado en lista de espera tras el aval del comité de ética independiente del hospital interviniente y del INCUCAI, pero falleció antes de poder ser trasplantado en el contexto de hemorragia digestiva variceal y sepsis. Sin embargo, a partir de 2005 y tras la Reunión Argentina de Consenso, 52 pacientes fueron ingresados en lista. De ellos la mayoría fueron hombres jóvenes con una media de edad de 44 años, muy por debajo de la media de edad en la población HIV negativa que es de 56. La etiología más prevalente entre los pacientes HIV positivos fue el HCV, seguida de la enfermedad hepática alcohólica, el HBV y la hepatotoxicidad, especialmente esta última en forma de hepatitis subfulminantes, etiologías todas ellas esperables en base a la prevalencia dentro de esta población de pacientes y en el contexto de las vías de adquisición del HIV.

Si bien a partir de los primeros reportes, en particular a las referencias del *King's College*,<sup>17,18,36</sup> la principal preocupación respecto al trasplante en estos pacientes giró en torno a la agresividad de la recurrencia del HCV en el injerto y a las dificultades en el manejo de las drogas inmunosupresoras en función de sus interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas con los antirretrovirales,<sup>37-39</sup> la mayor experiencia en el manejo de estos enfermos resaltó que los pacientes HIV positivos candidatos a trasplantarse enfrentarían otro problema mayor que es la dificultad para acceder al trasplante, condicionada directamente por las características evolutivas propias de su enfermedad hepática, aún encontrándose bajo tratamiento antirretroviral.

Así como quedara bien demostrado que los pacientes coinfectados con HIV y HCV presentan una evolución más agresiva de su hepatopatía, con mayor progresión de la fibrosis,<sup>40</sup> mayor riesgo de desarrollar cirrosis y en un menor período de tiempo,<sup>41,42</sup> y una velocidad incrementada para desarrollar la primera descompensación una vez desarrollada la cirrosis, de igual manera el paciente HIV

positivo tendría un mayor riesgo de morir a partir del momento en que desarrolla un primer episodio de descompensación de su enfermedad hepática terminal (por ejemplo, ascitis, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea o encefalopatía portosistémica) que el paciente HIV negativo.<sup>19</sup> Como observaran Murillas y col, dicho riesgo incrementado no se vería restringido exclusivamente al paciente con coinfección con HCV, sino que abarcaría a todas las formas de enfermedad hepática terminal.<sup>43</sup>

Pineda y col han observado que la sobrevida al año cae al 54% luego de un primer episodio de descompensación en pacientes coinfectados, lo que representa un tiempo medio de sobrevida posterior a dicha descompensación de alrededor de 14 meses.<sup>19</sup> Dichos porcentajes son significativamente inferiores a los que han sido reportados por Fattovich y col en la población HCV positiva sin coinfección con HIV, donde el porcentaje de sobrevida post-descompensación ronda el 74% a 1 año y el 44% a 5 años.<sup>44</sup> Como es de esperar, estos resultados llevan aparejadas diferencias significativas en la mortalidad en lista de espera, siendo la sobrevida reportada al año en lista para trasplante hepático en pacientes HIV positivos y negativos del 54% vs el 74% a 1 año, del 40% vs el 61% a 2 años y del 25% vs 44% a 36 meses, respectivamente.<sup>19</sup> Este comportamiento evolutivo tiene un impacto directo en la posibilidad de acceder al trasplante de los pacientes HIV positivo, el cual se ve reflejado en el destino en lista de espera de nuestra serie con solo 19% de pacientes que accedieron al trasplante y 27% que murieron en lista, mientras que los pacientes HIV negativos tuvieron porcentajes exactamente inversos de 29% y 18%, respectivamente. Estos datos no difieren mayormente de los que reportaran Ragni y col con solo un 25% de los pacientes HIV positivos que terminan trasplantados y una mortalidad en lista de 49% para los HIV positivos y de 16% para los HIV negativos.<sup>45</sup>

Tratando de encontrar una explicación a esta situación, diversos autores han evaluado los parámetros predictivos independientes de mal pronóstico en estos enfermos, siendo la severidad de la enfermedad hepática, representada por el *score* de Child y el *score* de MELD, el desarrollo de encefalopatía, la incapacidad de negativizar la carga viral del HIV y de recibir HAART y el nivel de inmunocompromiso celular (CD4 menores de 100 células/mm<sup>3</sup>) los factores más relevantes.<sup>19,20,43</sup> Por su parte, Girón-González y col enfatizaron también el papel adicional que jugaría la progresión en el *score* de Child y los episodios sucesivos de descompensación de la enfermedad.<sup>46</sup> Sin embargo, la observación más interesante es

la de Murillos y col,<sup>43</sup> quienes señalaron que, si bien el *score* de MELD tiene importante valor predictivo tal cual observara Subramanian y col,<sup>47</sup> al comparar el riesgo de muerte en función del puntaje del *score*, éste representaría un riesgo de muerte que equivaldría a 10 puntos más en el paciente HIV negativo según lo publicado por Merion y col<sup>48</sup> y ello explicaría por qué estos pacientes se ven en desventaja ante los pacientes HIV negativos con los cuales se encuentran compartiendo la lista de espera. A manera de ejemplo, la mortalidad estimada para un *score* de 20 en la serie de pacientes HIV positivos fue de 318/1.000 comparada con la de 85,4/1.000 correspondiente a los pacientes HIV negativos.

Es así que no observamos diferencias significativas entre ambas poblaciones cuando evaluamos el MELD de nuestros pacientes al momento de trasplantarse (24,3 y 24,1, respectivamente) pero sí un *score* significativamente más bajo en los HIV positivos al momento de la muerte (12,5 vs 19,6). Por otra parte, observamos que el tiempo en lista de los pacientes HIV positivos que acceden al trasplante es significativamente inferior que en los HIV negativos (70 días vs 261 días) y ello parecería estar en relación con que aquellos que acceden al trasplante lo hacen a través de valores de MELD muy altos adquiridos en el contexto de descompensaciones agudas o formas de presentación fulminantes o subfulminantes sin enfermedad hepática previa que los llevan a ingresar en lista y trasplantarse muy rápidamente. En cambio, aquellos que terminan falleciendo en lista no demuestran igual capacidad de aumentar su puntaje incluso cuando desarrollan complicaciones de su cirrosis tan severas que puede conducirlos a la muerte, pero que no los acercan a la posibilidad del trasplante. Cabe destacar que todos los pacientes que ingresaron con hepatitis fulminante fueron trasplantados.

En base a estos datos es necesario reforzar la idea de la necesidad de la derivación temprana de estos enfermos para su evaluación precoz dada la evolución acelerada de la enfermedad. Sin embargo, se ha observado desafortunadamente que del total de pacientes con indicación de trasplante por su enfermedad hepática, solamente un 14% a 17% no presentarán contraindicaciones al procedimiento.<sup>43,49</sup> Las causas de contraindicación estuvieron fundamentalmente ligadas al HIV: antecedente de enfermedades marcadoras y/o marcado inmunocompromiso en el momento de la evaluación. Asimismo, debemos recordar que menos del 20% de los pacientes que logren ingresar en lista de espera accederán al trasplante y cerca del 30% morirán durante la espera. Esto debe hacernos reflexionar en torno a la aplicabilidad actual del trasplante en los pacientes HIV positivos, debiendo considerarse la

posibilidad de estrategias para optimizar su acceso al procedimiento.<sup>50</sup> Para tal fin en diversas partes del mundo se encuentra en consideración la posibilidad de otorgarles puntos de priorización a estos enfermos que se encuentran en desventaja dentro del sistema actual de distribución o de favorecer la utilización de órganos alternativos, como por ejemplo, donantes vivos relacionados, aunque en la Argentina no se ha realizado ningún trasplante con donante vivo a un paciente HIV positivo, o la utilización de órganos de criterios extendidos y/o mayor riesgo infectológico.

En conclusión, el trasplante hepático aportaría un beneficio significativo en pacientes HIV positivos con enfermedad hepática terminal seleccionados. En aquellos pacientes con indicación de trasplante la evaluación no debería demorarse dada la evolución acelerada de la enfermedad, siendo el momento adecuado para derivarlos a un centro de trasplante cuando desarrollan el primer episodio de descompensación de su hepatopatía (por ejemplo, ascitis, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea o encefalopatía porto-sistémica), presentan un nódulo de carcinoma hepatocelular o su *score* de MELD supera el valor de 11. En el paciente en lista de espera deberían considerarse estrategias para lograr el trasplante en el menor plazo posible dada la menor supervivencia de estos pacientes pre-trasplante y el hecho de que, si bien el *score* de MELD se correlaciona con el riesgo de muerte, no es equivalente al riesgo estimado en el paciente HIV negativo para igual puntaje. Por su parte, quienes acceden al trasplante lo hacen rápidamente en el contexto de una descompensación o por hepatitis fulminante o re-trasplante. Asimismo, no debemos perder de vista que sin duda alguna el mayor desafío en todo paciente con enfermedad hepática crónica, independientemente de su estado HIV, es tratar de extremar las medidas para evitar que progrese a la cirrosis.

## Referencias

1. Bouscarat F, Samuel D, Simon F, Debat P, Bismuth H, Saimot AG. An observational study of 11 French transplant recipients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 1994;19:854-859.
2. Ragni M, Bontempo F, Lewis J. Organ transplantation in HIV-positive patients with hemophilia. *N Engl J Med* 1990;322:1886-1887.
3. Neff G, Jayaweera D, Tzakis A. Liver transplantation for HIV-infected patients with end-stage liver disease. *Curr Opin Organ Transplant* 2002;7:114-123.

4. Hogg RS, Yip B, Kully C, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JS. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple drug antiretroviral regimens. *CMAJ* 1999;160:659-665.
5. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman A, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
6. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-497.
7. Soriano V, Martin-Carbonero L, Garcia-Samaniegi JK, Puoti M. Mortality due to chronic viral liver disease among patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001;33:1793-1795.
8. Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, Reiss P, Kirk O, de Wit S, Gatell J, Clotet B, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Is there evidence for an increase in the death rate from liver related disease in patients with HIV? *AIDS* 2005;19:2117-2125.
9. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, Dabis F, Law MG, Pradier C, De Wit S, Akerlund B, Calvo G, Monforte A, Rickenbach M, Ledergerber B, Phillips AN, Lundgren JD. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632-1641.
10. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J. Care of patients co-infected with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007;21:1073-1089.
11. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, Ragni M, Jayaweera D, Schiff ER, Shakil O, Fung JJ. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2003;9:239-247.
12. Roland M, Carlson L, Ragni M. Solid organ transplantation in HIV-infected recipients: A review of 53 cases in the HAART-era. *International AIDS Conference, 2002, Barcelona, Spain.*
13. Stock PG, Roland ME, Carlson L, Freise CE, Roberts JP, Hirose R, Terrault NA, Frassetto LA, Palefsky JM, Tomlanovich SJ, Ascher NL. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation* 2003;76:370-375.
14. Ragni MV, Belle SH, Im K, Neff J, Roland M, Stock P, Heaton N, Humar A, Fung JF. Survival of human immunodeficiency virus infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003;188:1412-1420.
15. Samuel D, Duclos Vallee JC, Teicher E, Vittecoq D. Liver transplantation in patients with HIV infection. *J Hepatol* 2003;39:3-6.
16. Tolan D, Davies M, Millson C. Fibrosing cholestatic hepatitis after liver transplantation in a patient with hepatitis C and HIV infection. *N Engl J Med* 2001;345:1781.
17. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, Srinivasan P, Muiesan P, Wendon J, Cramp M, Williams R, O'Grady J, Rela M, Heaton ND. Liver transplantation in adults co-infected with HIV. *Transplantation* 2001;72:1684-1688.
18. Norris S, Taylor C, Muiesan P, Portmann BC, Knisely AS, Bowles M, Rela M, Heaton N, O'Grady JG. Outcomes of liver transplantation in HIV-infected individuals: The impact of HCV and HBV infection. *Liver Transpl* 2004;10:1271-1278.
19. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, Andrade RJ, González-Serrano M, Aguilar J, Aguilar-Guisado M, Navarro JM, Salmerón J, Caballero-Granado FJ, García-García JA. Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas, Grupo Andaluz para el Estudio del Hígado. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:779-789.
20. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, Ruiz-Morales J, Cano-Llitas P, Lozano F, Martínez-Sierra C, Macías J, Pineda JA. Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006;20:49-57.
21. Ragni MV, Eghtesad B, Schlesinger KW, Dvorchik I, Fung J, Ragni MV. Pre-transplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2005;11:1425-1430.
22. Stock PG. Rapid deterioration of HIV co-infected patients waiting for liver transplantation is not predicted by MELD. *Liver Transpl* 2005;11:1315-1317.
23. Fink SA, Brown RS. Current indication, contraindications, delisting criteria, and timing for liver transplantation. En: Busuttil RW, Klintmalm GK, eds. *Transplantation of the Liver*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005:95-114.
24. Barcán L, Gadano A, Casetti I, Villamil F. Grupo de Consenso de Trasplante de Órganos Sólidos en Pacientes HIV Positivos. Organ transplants in HIV infected patients. Update and recommendations. *Medicina (B Aires)* 2011;71:59-65.
25. Cron RQ. HIV-1, NFAT and Cyclosporin: immunosuppression for the immunosuppressed? *DNA Cell Biology* 2001;20:761-767.
26. Margolis D, Heredia A, Gaywee J, Oldach D, Drusano G, Redfield R. Abacavir and mycophenolic acid, an inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase, have profound and synergistic anti-HIV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:362-370.
27. Chapuis AG, Paolo Rizzardi G, D'Agostino C, Attinger A, Knabenhans C, Fleury S, Acha-Orbea H, Pantaleo G. Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo. *Nat Med* 2000;6:762-768.
28. Donia M, McCubrey JA, Bendtzen K, Nicoletti F. Potential use of rapamycin in HIV infection. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:784-793.
29. Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N, Montalti R, Ballarin R, Guerrini GP, Spaggiari M, Guaraldi G, Gerunda G. First report on a series of HIV patients undergoing rapamycin monotherapy after liver transplantation. *Transplantation* 2010;89:733-738.
30. Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis and HIV infection. *N Engl J Med* 2007;356:1445-1454.
31. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
32. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008;48:353-367.
33. O'Grady J, Taylor C, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection (2005). *HIV Med* 2005;6 (Suppl 2):149-153.

34. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, Vidal E, Rivero A, González J, Lumberras C, Iribarren JA, Fortún J, Rimola A, Rafecas A, Barril G, Crespo M, Colom J, Vilardell J, Salvador JA, Polo R, Garrido G, Chamorro L, Miranda B. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:353-362.
35. Panel de expertos de Gesida, Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEHH). Recommendations of Gesida/PNS/AEHH for the management and treatment of the adult patient co-infected with HIV and hepatitis A, B and C virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:1-31.
36. Rafecas A, Rufi G, Figueras J, Fabregat J, Xiol X, Ramos E, Torras J, Lladó L, Serrano T. Liver transplantation without steroid induction in HIV-infected patients. *Liver Transpl* 2004;10:1320-1323.
37. Sheikh AM, Wolf DC, Lebovics E, Goldberg R, Horowitz HW. Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. *Transplantation* 1999;68:307-309.
38. Schvarcz R, Rudbeck G, Soderdahl G, Ståhle L. Interaction between nelfinavir and tacrolimus after orthotopic liver transplantation in a patient co-infected with HIV and hepatitis C virus (HCV). *Transplantation* 2000;69:2194-2195.
39. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, Granda BW, Duan SX, Fogelman SM, Daily JP, Harmatz JS, Shader RI. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: high risk associated with ritonavir. *J Clin Pharmacol* 1998;38:106-111.
40. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-1058.
41. Macías J, Berenguer J, Japón MA, Girón JA, Rivero A, López-Cortés LF, Moreno A, González-Serrano M, Iribarren JA, Ortega E, Miralles P, Mira JA, Pineda JA. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;50:1056-1063.
42. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodríguez M, Sales Gilabert M, González F, Mirón P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
43. Murillas J, Rimola A, Laguno M, de Lazzari E, Rascon J, Agüero F, Blanco JL, Moitinho E, Moreno A, Miro JM, ESLD-HIV Working Group Investigators. The model for end-stage liver disease score is the best prognostic factor in human immunodeficiency virus 1-infected patients with end-stage liver disease: a prospective cohort study. *Liver Transpl* 2009;15:1133-1141.
44. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472.
45. Ragni MV, Eghtesad B, Schlesinger KW, Dvorchik I, Fung J, Ragni MV. Pre-transplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transplantation* 2005;11:1425-1430.
46. Girón-González JA, Brun F, Terron A, Vergara A, Arizcorreta A. Natural history of compensated and decompensated HCV-related cirrhosis in HIV-infected patients: a prospective multicentre study. *Antivir Ther* 2007;12:899-907.
47. Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, Stablein D, Curry M, Nissen N, Dove L, Roland M, Florman S, Blumberg E, Stosor V, Jayaweera DT, Huprikar S, Fung J, Pruett T, Stock P, Ragni M. MELD is an important predictor of pre-transplant mortality in HIV infected liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2010;138:159-164.
48. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307-313.
49. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, Esteban H, Arribas JR, Quereda C, Rubio R, Díez J, Moreno S, Vázquez-Rodríguez JJ. Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:340-348.
50. Stock PG, Fung J. Viable strategies to facilitate liver transplantation for human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl* 2009;15:1003-1006.